

審査報告書

令和3年2月3日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] トレアキシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ベンダムスチン塩酸塩
[申 請 者] シンバイオ製薬株式会社
[申 請 年 月 日] ①令和2年5月14日
②令和2年7月13日¹⁾
[剤 形・含 量] 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] ①なし
②迅速審査 (令和2年8月3日付け薬生薬審発 0803 第1号)
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用投与、並びにリツキシマブ (遺伝子組換え) 及びポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) との併用投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- ~~1.~~ ○低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
- ~~2.~~ ○慢性リンパ性白血病
- ~~3.~~ ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

(下線部追加、取消線部削除)

¹⁾ 25 mg 製剤及び 100 mg 製剤について、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する①本薬とリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用投与、並びに②本薬とポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) とリツキシマブ (遺伝子組換え) との併用投与を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①令和2年5月14日及び②令和2年7月13日に行われた。

[用法及び用量]

1—＜低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫＞

—(1)—○抗 CD20 抗体併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

—(2)—○単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

2—＜マントル細胞リンパ腫＞

—(1)—○未治療の場合

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

—(2)—○再発又は難治性の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

○リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3—＜慢性リンパ性白血病＞

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

4—＜腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置＞

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

（下線部追加、取消線部削除）

審査報告(1)

令和2年12月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] トレアキシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
- [一般名] ベンダムスチン塩酸塩
- [申請者] シンバイオ製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年5月14日、令和2年7月13日²⁾
- [剤形・含量] 1バイアル中にベンダムスチン塩酸塩 25 mg 又は 100 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] ~~1. 〇低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫~~
〇再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
~~2. 〇慢性リンパ性白血病~~
~~3. 〇腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置~~
(下線部追加、取消線部削除)
- [申請時の用法・用量] ~~1. <低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫>~~
~~(1) 抗 CD20 抗体併用の場合~~
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
~~(2) 単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)~~
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

~~2. <マントル細胞リンパ腫>~~
~~(1) 未治療の場合~~
リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静

²⁾ 25 mg 製剤及び 100 mg 製剤について、再発又は難治性の DLBCL に対する①本薬/RIT 投与及び②本薬/PolaR 投与を追加する一変申請が、それぞれ①令和2年5月14日及び②令和2年7月13日に行われた。

注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

~~—(2)—再発又は難治性の場合~~

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120 mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫＞

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120 mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90 mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3—＜慢性リンパ性白血病＞

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100 mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

4—＜腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置＞

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

（下線部追加、取消線部削除）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ナイトロジェンマスタードのアルキル化作用とベンゾイミダゾールのプリン代謝拮抗作用を期待して、旧東ドイツ Jenapharm 社により創製されたナイトロジェンマスタード構造を有するベンゾイミダゾール誘導体である。本薬は、アポトーシスの誘導及び有糸分裂期チェックポイントの抑制を介した分裂期崩壊の誘導により、細胞傷害作用を発現すると考えられている (Clin Cancer Res 2008; 14; 309-17)。

本邦では、本薬は、2010年10月に「再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」、2016年8月に「慢性リンパ性白血病」、2016年12月に「低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫」及び2019年3月に「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置」を効能・効果として承認されている。

なお、再発又は難治性の DLBCL に対する①本薬/RIT 投与及び②本薬/PolaR 投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が同時期（申請日はそれぞれ①令和2年5月14日及び②令和2年7月13日）に申請されたことから、本報告書にまとめて記載した。

1.2 開発の経緯等

DLBCL に対する臨床開発として、海外において、申請者により、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした本薬/RIT 投与の国際共同第Ⅱ相試験（10001 試験）が、2010年4月から実施された。また、スイス Roche 社により、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 及び FL 患者を対象とした本薬/PolaR 投与の第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365 試験）が、2014年10月から実施された。

なお、2020年9月時点において、本薬は、DLBCL に係る効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

本邦においては、上記の 10001 試験への患者登録が、2010年4月から開始された。その後、申請者により、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした本薬/RIT 投与の第Ⅲ相試験（17002 試験）が、2018年1月から実施された。また、中外製薬株式会社により、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした本薬/PolaR 投与の第Ⅱ相試験（JO40762 試験）が、2018年10月から実施された。

今般、17002 試験、GO29365 試験及び JO40762 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請がそれぞれ行われた。

なお、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬/PolaR 投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請については、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（令和2年8月3日付け薬生薬審発 0803 第1号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト DLBCL 由来 Toledo 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は 20.1 μmol/L であった。

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.1)

Toledo 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が平均 165 mm³ に達した日を第 1 日目とし、本薬 6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg が第 1 及び 2 日目に 1 日 1 回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された³⁾。その結果、対照 (生理食塩水) 群と比較して、本薬 12.5 及び 25 mg/kg 群でそれぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

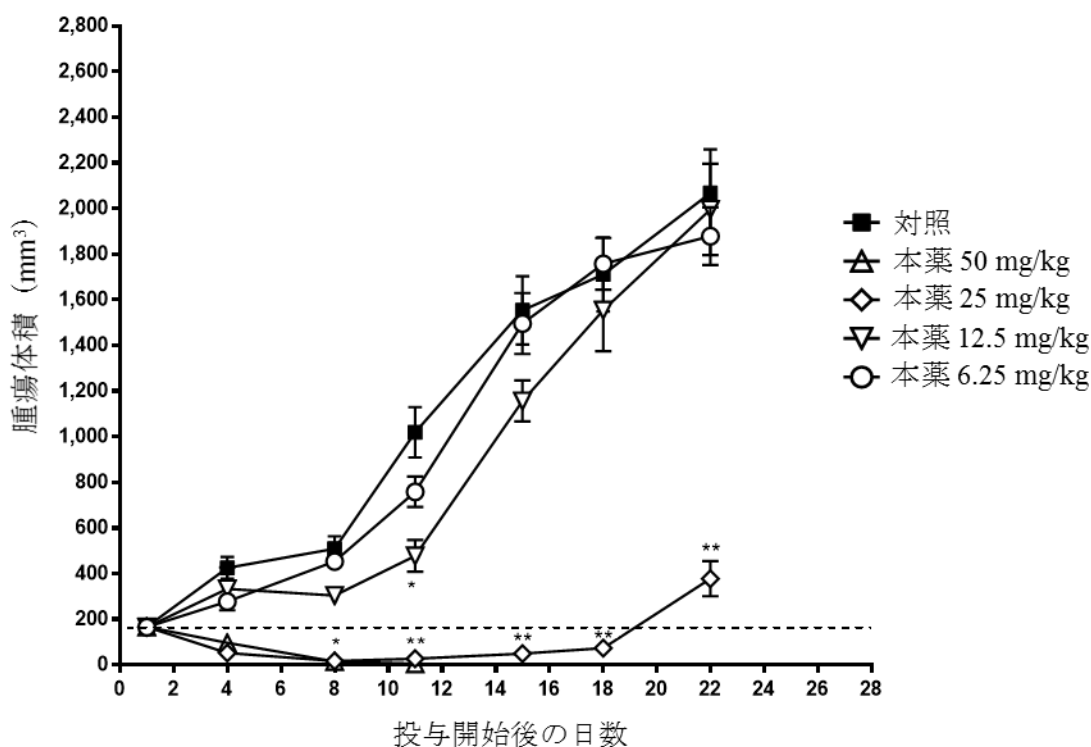


図 1 Toledo 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用

n=10、平均値±標準誤差、*: 対照群に対して p<0.05 (Bonferroni 法)、

** : 対照群に対して p<0.001 (Bonferroni 法)

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 DLBCL に対する本薬の有効性について

申請者は、DLBCL に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

³⁾ 本薬 50 mg/kg 群は、毒性発現により早期に死亡又は安楽死されたため、投与開始後の各時点における対照 (生理食塩水) 群との腫瘍体積の統計学的な比較は行われなかった。

下記の点等を考慮すると、DLBCLに対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬は、DNAのアルキル化作用を有する抗悪性腫瘍剤であり、低悪性度B-NHL及びMCLと同様の作用機序（「平成22年8月9日付け審査報告書 トレアキシ点滴静注用100mg」参照）により、DLBCLに対しても腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられること。
- 本薬は、ヒトDLBCL由来細胞株を皮下移植したSCIDマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.1.2参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬のPKは、本薬/RIT投与時について検討された。

6.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：10001試験＜2010年4月～2011年12月＞）

再発又は難治性のDLBCL患者59例（PK解析対象は14例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1サイクルを21日間として、RIT⁴⁾との併用で、本薬120mg/m²を各サイクルの第2及び3日目に静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

初回投与時の本薬のPKパラメータは表1のとおりであった。

表1 初回投与時の本薬のPKパラメータ

人種	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	9 ^{*2}	8,366±3,523	1.0 (1.0, 1.0)	10,394±5,369	0.39±0.10
外国人	4	8,096±4,340	1.0 (0.5, 1.0)	9,219±6,697	0.48±0.18

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：本薬の生体試料中において確認されている長期安定期間の経過後に濃度測定が行われた1例が除外された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

⁴⁾ RIT 375 mg/m²を各サイクルの第1日目に静脈内投与。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す国内第II相試験1試験、国内第III相試験1試験、国際共同第II相試験1試験、海外第Ib/II相試験1試験の計4試験が提出された。また、参考資料として、表2に示す国内第I相試験1試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数(例)	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO40762試験	II	ASCTの適応と ならない再発又は 難治性の DLBCL患者	35	1サイクルを21日間として、PolaR ^{*1} との併用で、本薬90 mg/m ² を、第1サイクルは第2及び3日目、第2サイクル以降は第1及び2日目に静脈内投与(最大6サイクル)	有効性 安全性 PK
		17002試験	III	再発又は難治性の DLBCL患者	38	1サイクルを21日間として、RIT ^{*2} との併用で、本薬120 mg/m ² を各サイクルの第2及び3日目に静脈内投与(最大6サイクル)	有効性 安全性
	国際共同	10001試験	II	再発又は難治性の DLBCL患者	59	1サイクルを21日間として、RIT ^{*2} との併用で、本薬120 mg/m ² を各サイクルの第2及び3日目に静脈内投与(最大6サイクル)	有効性 安全性 PK
	海外	GO29365試験	Ib/II	ASCTの適応と ならない再発又は 難治性の DLBCL及びFL 患者	①12 ②12 ③40 ④40 ⑤39 ⑥41 ⑦21 ⑧20 ⑨42	<第Ib相パート(最大6サイクル)>: ①1サイクルを21日間(DLBCL患者)又は②28日間(FL患者)として、①PolaR ^{*1} 又は②PolaO ^{*3} との併用で、本薬90 mg/m ² を第1サイクルは第2及び3日目、第2サイクル以降は第1及び2日目に静脈内投与 <第II相ランダム化パートのDLBCLコホート(最大6サイクル)>: 1サイクルを21日間として、③PolaR ^{*1} 又は④RIT ^{*2} との併用で、本薬90 mg/m ² を第1サイクルは第2及び3日目、第2サイクル以降は第1及び2日目に静脈内投与 <第II相ランダム化パートのFLコホート(最大6サイクル)>: 1サイクルを28日間として、⑤PolaR ^{*1} 又は⑥RIT ^{*2} との併用で、本薬90 mg/m ² を第1サイクルは第2及び3日目、第2サイクル以降は第1及び2日目に静脈内投与 <第II相拡大パート(最大6サイクル)>: ⑦1サイクルを21日間(DLBCL患者)又は⑧28日間(FL患者)として、PolaO ^{*3} との併用で、本薬90 mg/m ² を第1サイクルは第2及び3日目、第2サイクル以降は第1及び2日目に静脈内投与 <第II相新剤型コホート(最大6サイクル)>: ⑨1サイクルを21日間として、PolaO ^{*3} との併用で、本薬90 mg/m ² を第1サイクルは第2及び3日目、第2サイクル以降は第1及び2日目に静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	国内	08002試験	I	治療歴を有する 中高悪性度B- NHL患者	9	1サイクルを21日間として、RIT ^{*2} との併用で、本薬90又は120 mg/m ² を各サイクルの第2及び3日目に静脈内投与	有効性 安全性 PK

*1: Pola 1.8 mg/kg を第1サイクルは第2日目、第2サイクル以降は第1日目に静脈内投与、及びRIT 375 mg/m²を各サイクルの第1日目に静脈内投与、*2: RIT 375 mg/m²を各サイクルの第1日目に静脈内投与、*3: Pola 1.8 mg/kg を第1サイクルは第2日目、第2サイクル以降は第1日目に静脈内投与、及びOBI 1,000 mg を第1サイクルは第1、8、15日目、第2サイクル以降は第1日目に静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。08002試験については、未治療の低悪性度B-NHL及びMCLの効能・効

果に係る一変申請時に提出されていることから（「平成 28 年 11 月 16 日付け審査報告書 トレアキシ
ン点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg」参照）、試験成績の概略の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-1：JO40762 試験＜2018 年 10 月～実施中 [データカットオフ日： 2019 年 12 月 24 日] >）

ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者（目標症例数：35 例）を対象に、本薬/PolaR 投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、PolaR⁵⁾ との併用で、本薬 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 35 例全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、PRA 時点⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）⁷⁾に基づく治験責任医師判定による CR 率⁸⁾は、表 3 のとおりであった。

表 3 PRA 時点の有効性の結果（治験責任医師判定、2019 年 12 月 24 日データカットオフ）

	例数 (%)
	35 例
CR	12 (34.3)
PR	3 (8.6)
SD	1 (2.9)
PD	8 (22.9)
NE	11 (31.4)
CR 率 [95%CI] * (%)	34.3 [19.1, 52.2]

* : Clopper-Pearson 法

なお、再発⁹⁾の DLBCL 患者での PRA 時点⁶⁾における治験責任医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は 50.0 [21.1, 78.9] (6/12 例)、難治性¹⁰⁾の DLBCL 患者での PRA 時点⁶⁾における治験責任医師判定による CR 率 [95%CI] (%) は 26.1 [10.2, 48.4] (6/23 例) であった。

⁵⁾ Pola 1.8 mg/kg を第 1 サイクルは 2 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目、RIT 375 mg/m² を各サイクルの第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。

⁶⁾ 治験薬の最終投与後 6～8 週間経過時点。

⁷⁾ Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）から、①PET-CT 検査による評価を必須とする点、②スクリーニング時に骨髄生検で病変が認められる場合には、骨髄病変に関する CR の判定において、PET-CT による FDG の集積が無いことに加え、骨髄生検で病変が認められないことを条件とし、PET-CT による FDG の集積が無い場合であっても、骨髄生検で病変が認められる又は骨髄生検が未実施の場合は PR と判定する点、及び③PR の判定において、PET-CT による PR の判定基準を満たすことに加え、CT による判定が CR 又は PR と判定される場合に PR と判定する点に変更された。

⁸⁾ 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/RIT 群の PRA 時点における中央判定による CR 率を参考に、CR 率の閾値が 17.5%と設定された。

⁹⁾ 難治性以外の患者。

¹⁰⁾ 直近の治療による最良効果が CR 若しくは PR に該当しない、又は直近の治療の最終投与日から、病勢進行若しくは本試験の治験薬の初回投与日までの期間が 6 カ月未満の患者。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中¹¹⁾の死亡は12/35例(34.3%)に認められ、全例が疾患進行であった。

7.1.1.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-2 : 17002 試験<2018年1月~2019年8月>)

再発又は難治性のDLBCL患者¹²⁾(目標症例数:40例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内33施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを21日間として、RIT⁴⁾との併用で、本薬120mg/m²を各サイクルの第2及び3日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大6サイクル投与することとされた。

本試験に登録された40例のうち、治験薬が投与された38例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたRevised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86)に基づく中央判定による奏効率¹³⁾は表4のとおりであった。

表4 最良総合効果及び奏効率 (中央判定、有効性の解析対象)

最良総合効果	例数 (%) 38例
CR	18 (47.4)
PR	11 (28.9)
SD	5 (13.2)
PD	2 (5.3)
NE	2 (5.3)
奏効 (CR+PR)	29
奏効率 [95%CI] * (%)	76.3 [59.8, 88.6]

*: 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、再発¹⁴⁾のDLBCL患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%)は90.3 [74.2, 98.0] (28/31例)、難治性¹⁵⁾のDLBCL患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%)は14.3 [0.4, 57.9] (1/7例)であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与最終サイクルの第22日目までの死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : 10001 試験<2010年4月~2011年12月>)

再発又は難治性のDLBCL患者¹⁶⁾(目標症例数:60例)を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む2カ国、25施設で実施された。

¹¹⁾ 治験薬最終投与後90日間が追跡期間とされ、治験薬に関連すると考えられる重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は、期限を問わず収集することとされた。

¹²⁾ ①救済化学療法及びASCTが実施された、②ASCTの適応とならず救済化学療法のみによる治療が実施された、又は③加齢、臓器機能低下等の理由により、2剤以上の抗悪性腫瘍剤の併用による救済化学療法の実施が困難と判断された、のいずれかを満たし、かつ前治療数が1又は2の再発又は難治性のDLBCL患者が対象とされた。

¹³⁾ 再発又は難治性の中高悪性度B-NHL患者を対象としたRITの国内第Ⅱ相試験の奏効率 (Ann Oncol 2004; 15: 821-30)を参考に、奏効率の閾値が35%と設定された。

¹⁴⁾ 直近の治療により奏効が得られたが、治療終了日から61日以降に増悪が認められた患者。

¹⁵⁾ 直近の治療により奏効が得られなかった、又は奏効が得られたものの治療終了日から60日以内に増悪が認められた患者。

¹⁶⁾ ASCTの適応とならない、前治療数が1~3の再発又は難治性のDLBCL患者。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、RIT⁴⁾ との併用で、本薬 120 mg/m² を各サイクルの第 2 及び 3 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

本試験に登録された 63 例のうち、治験薬が投与された 59 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要評価項目とされた Revised RC (J Clin Oncol 2007; 25: 579-86) に基づく中央判定による奏効率¹⁷⁾ は表 5 のとおりであった。

表 5 最良総合効果及び奏効率 (中央判定、有効性の解析対象)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 59 例	日本人患者集団 43 例
CR	22 (37.3)	14 (32.6)
PR	15 (25.4)	12 (27.9)
SD	10 (16.9)	9 (20.9)
PD	10 (16.9)	8 (18.6)
NE	2 (3.4)	0
奏効 (CR+PR)	37	26
奏効率 [95%CI] * (%)	62.7 [49.1, 75.0]	60.5 [44.4, 75.0]

* : 二項分布に基づく正確な信頼区間

なお、再発¹⁴⁾ の DLBCL 患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 75.6 [60.5, 87.1] (34/45 例)、難治性¹⁵⁾ の DLBCL 患者における中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 21.4 [4.7, 50.8] (3/14 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与最終サイクルの第 22 日目までの死亡は 1/59 例 (1.7%) に認められ、疾患進行であった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : GO29365 試験<2014 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 4 月 30 日¹⁸⁾] >)

ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 又は FL 患者 (目標症例数 : 264 例 (第 I b 相パート : DLBCL 及び FL 患者各 12 例、第 II 相ランダム化パート : DLBCL 及び FL 患者各 80 例、第 II 相拡大パート : DLBCL 及び FL 患者各 20 例、第 II 相新剤型コホート : DLBCL 患者 40 例) を対象に、本薬/PolaR 投与、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaO 投与¹⁹⁾ の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が、海外 54 施設で実施された。

用法・用量は、DLBCL 患者では 1 サイクルを 21 日間、FL 患者では 1 サイクルを 28 日間として、PolaR⁵⁾、PolaO²⁰⁾ 又は RIT⁴⁾ との併用で、本薬 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び 2 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 6 サイクル投与することとされた。

¹⁷⁾ 再発又は難治性の中高悪性度 B-NHL 患者を対象とした RIT の国内第 II 相試験における奏効率の 95%信頼区間の下限値 (Ann Oncol 2004; 15: 821-30) を参考に、奏効率の閾値が 25%と設定された。

¹⁸⁾ 第 II 相新剤型コホートのデータカットオフ日は 2019 年 3 月 15 日。

¹⁹⁾ 本薬/PolaO 投与は、第 I b 相パートの DLBCL 患者及び FL 患者各 6 例、並びに第 II 相拡大パートに組み入れられた患者で実施された。

²⁰⁾ Pola 1.8 mg/kg を第 1 サイクルは第 2 日目、それ以降のサイクルは第 1 日目に静脈内投与、及び OBI 1,000 mg を第 1 サイクルの第 1、8 及び 15 日目、第 2 サイクル以降は第 1 日目に静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 267 例（第 I b 相パート：24 例（DLBCL 患者 12 例、FL 患者 12 例）、第 II 相ランダム化パート：160 例（DLBCL コホート：本薬/PolaR 群 40 例、本薬/RIT 群 40 例、FL コホート：本薬/PolaR 群 39 例、本薬/RIT 群 41 例）、第 II 相拡大パート 41 例（DLBCL 患者：21 例、FL 患者：20 例）、第 II 相新剤型コホート 42 例（DLBCL 患者：42 例））が ITT 集団とされ、有効性の解析集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例（第 II 相ランダム化パート：3 例（DLBCL コホート：本薬/PolaR 群 1 例、本薬/RIT 群 1 例、FL コホート：本薬/PolaR 群 1 例）、第 II 相拡大パート：1 例（DLBCL 患者：1 例））を除く、263 例が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、主要評価項目とされた PRA 時点⁶⁾における Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）⁷⁾に基づく中央判定による CR 率は、表 6 のとおりであった²¹⁾。

表 6 PRA 時点の有効性の結果
（中央判定、GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート、2018 年 4 月 30 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬/PolaR 群 40 例	本薬/RIT 群 40 例
CR	16 (40.0)	7 (17.5)
PR	2 (5.0)	0
SD	6 (15.0)	1 (2.5)
PD	7 (17.5)	6 (15.0)
NE	9 (22.5)	26 (65.0)
CR 率 [95%CI] *1 (%)	40.0 [24.9, 56.7]	17.5 [7.3, 32.8]
CR 率の群間差 [95%CI] *2 (%)	22.5 [2.6, 40.2]	

*1：Clopper-Pearson 法、*2：Wilson 法により算出

なお、再発⁹⁾の DLBCL 患者での PRA 時点⁶⁾における中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は、本薬/PolaR 群 80.0 [44.4, 97.5] (8/10 例)、本薬/RIT 群 33.0 [4.3, 77.7] (2/6 例)、難治性¹⁰⁾の DLBCL 患者での PRA 時点⁶⁾における中央判定による CR 率 [95%CI] (%) は、本薬/PolaR 群 26.7 [12.3, 45.9] (8/30 例)、本薬/RIT 群 14.7 [4.95, 31.1] (5/34 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中²²⁾の死亡は 105/263 例（第 I b 相パート：8 例（DLBCL 患者 6 例、FL 患者 2 例）、第 II 相ランダム化パート：61 例（DLBCL コホート：本薬/PolaR 群 23 例、本薬/RIT 群 28 例、FL コホート：本薬/PolaR 群 6 例、本薬/RIT 群 4 例）、第 II 相拡大パート：16 例（DLBCL 患者：13 例、FL 患者：3 例）、第 II 相新剤型コホート：20 例（DLBCL 患者：20 例））に認められた。疾患進行 70 例（第 I b 相パート：6 例（DLBCL 患者 4 例、FL 患者 2 例）、第 II 相ランダム化パート：35 例（DLBCL コホート：本薬/PolaR 群 14 例、本薬/RIT 群 17 例、FL コホート：本薬/PolaR 群 2 例、本薬/RIT 群 2 例）、第 II 相拡大パート：11 例（DLBCL 患者：10 例、FL 患者：1 例）、第 II 相新剤型コホート：18 例（DLBCL 患者：18 例））以外の死因は、第 I b 相パートの DLBCL 患者で、MDS 及び肺炎各 1 例、第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/PolaR 群で、肺炎 2 例、敗血症、ヘルペス性髄膜炎、血液分布異常性ショック、腎不全、頭蓋内出血、肺水腫及び咯血各 1 例、本薬/RIT 群で、敗血症及び多臓器機能不全症候群各 2 例、肺炎、死亡、心不全、脳血管発作、脳出血、敗血症性ショック及び白質脳症各 1 例、FL コホートの本薬/PolaR 群で、末梢血幹細胞移植後の合併症、

²¹⁾ 有効性の主解析として、PRA 時点における本薬/PolaR 群と本薬/RIT 群の CR 率を比較する計画とされていたものの、事前の仮説は設定されていなかった。

²²⁾ 治験薬最終投与後 90 日間を追跡期間とされ、治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は、期限を問わず収集することとされた。

死亡、突然死及び肺炎各 1 例、本薬/RIT 群で、脳血管発作及び敗血症各 1 例、第 II 相拡大パートの DLBCL 患者で真菌性肺炎、全身健康状態低下及び敗血症各 1 例、FL 患者で急性肺水腫及び PML 各 1 例、第 II 相新剤型コホートで敗血症 2 例であった。このうち、第 I b 相パートの DLBCL 患者の MDS 1 例、第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/PolaR 群の肺炎、ヘルペス性髄膜炎及び肺水腫各 1 例、本薬/RIT 群の敗血症性ショック及び白質脳症各 1 例、FL コホートの本薬/PolaR 群の死亡 1 例、第 II 相拡大パートの FL 患者の PML 1 例、第 II 相新剤型コホートの敗血症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本一変申請は、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与による「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」の効能・効果を追加することを目的としている。

機構は、提出された評価資料のうち、本薬/RIT 投与の有効性及び安全性を検討する上で重要な試験は、再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした国内第 III 相試験（17002 試験）であると判断し、当該試験成績を中心に評価することとした。

一方、本薬/PolaR 投与について、提出された評価資料は、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL を対象に、本薬/RIT 投与に対する Pola の上乗せ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I b/II 相試験（GO29365 試験）の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート及び国内第 II 相試験（JO40762 試験）のみであった。以上の状況を踏まえ、機構は、上記 2 つの試験に加え、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な診療ガイドライン及び教科書を基に、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/PolaR 投与の有効性及び安全性の評価を行う方針とした。

7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

申請者は、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する①本薬/RIT 投与及び②本薬/PolaR 投与の有効性について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/RIT 投与の有効性について

17002 試験において、主要評価項目とされた Revised RC（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく中央判定による奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（35%）を上回った（7.1.1.2 参照）。なお、節性/節外性標的病変の最大変化率は図 2 のとおりであった。また、副次評価項目とされた中央判定による奏効期間の中央値 [95%CI]（日）は、NE [126.0, NE] であった²³⁾。

²³⁾ 奏効期間の範囲は 21～462 日であった。

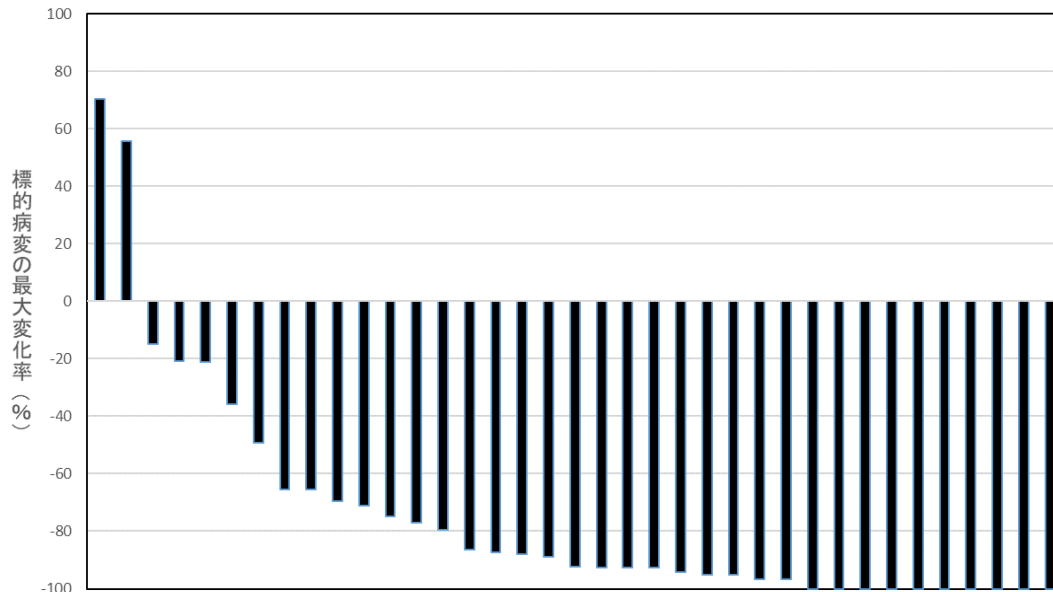


図2 節性/節外性標的病変（二方向積和）の最大変化率（17002 試験、中央判定、有効性の解析対象）

② 本薬/PolaR 投与の有効性について

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、主要評価項目とされた、PRA 時点⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）⁷⁾に基づく中央判定による CR 率について、本薬/RIT 群と比較して本薬/PolaR 群で高い傾向が認められた（7.1.3.1 参照）。

また、JO40762 試験において、主要評価項目とされた、PRA 時点⁶⁾における、Lugano 分類に含まれる治療効果判定規準（一部改変）⁷⁾に基づく治験責任医師判定による CR 率について、事前に設定された閾値を上回った（7.1.1.1 参照）。

次に、国内外の診療ガイドラインにおける、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬の記載内容については、下記のとおりであった。なお、国内外の血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書²⁴⁾において、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬についての記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2020) : ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、本薬/RIT 投与 (Category 2B²⁵⁾) が治療選択肢の一つとして推奨される。また、2つ以上の前治療歴を有し、かつ ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して、本薬/PolaR 投与 (Category 2A²⁶⁾) が治療選択肢の一つとして推奨される。

再発又は難治性の DLBCL は希少な疾患であり、当該患者の予後は不良である。本邦における再発又は難治性の DLBCL の治療について、ASCT の適応となる患者では、救援化学療法により奏効が得られた場合は ASCT の実施が推奨されているものの、(i) 当該救援化学療法により奏効が得られない、又

²⁴⁾ Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition (Wolters Kluwer, 2018, USA)、血液専門医テキスト (南江堂, 2019)。

²⁵⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

²⁶⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

は (ii) 年齢、合併症により ASCT の適応とならない等、ASCT の実施が困難な患者に対する標準的な治療は確立されていない (造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版 (日本血液学会編))。

上記の状況等を考慮すると、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の一定の有効性は期待でき、両投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬/RIT 投与と本薬/PolaR 投与の使い分けについて、(i) 両投与における本薬の用量は異なっていること、(ii) 両投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点で両投与の使い分けについては不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、患者の状態等を考慮した上で、個々の患者に応じて適切に選択されるものとする。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項目参照)

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、感染症、ILD、TLS、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍) (「平成 30 年 4 月 20 日付け審査報告書 トレアキシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg」参照) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に引き続き注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の安全性プロファイル並びに安全性の国内外差について

① 本薬/RIT 投与の安全性について

申請者は、10001 試験及び 17002 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

10001 試験及び 17002 試験における安全性の概略は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (10001 試験及び 17002 試験)

	例数 (%)			
	全体集団 59 例	10001 試験		17002 試験 38 例
		日本人集団 43 例	外国人集団 16 例	
全有害事象	59 (100)	43 (100)	16 (100)	38 (100)
Grade 3 以上の有害事象	56 (94.9)	43 (100)	13 (81.3)	38 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	14 (23.7)	8 (18.6)	6 (37.5)	13 (34.2)
治験薬*1 の投与中止に至った有害事象	21 (35.6)	14 (32.6)	7 (43.8)	17 (44.7)
治験薬*2 の休薬に至った有害事象	31 (52.5)	22 (51.2)	9 (56.3)	21 (55.3)
治験薬*3 の減量に至った有害事象	33 (55.9)	28 (65.1)	5 (31.3)	16 (42.1)

*1: 10001 試験及び 17002 試験において RIT のみの投与中止は設定されていなかった、*2: 本薬又は RIT のいずれか 1 剤以上、*3: 10001 試験及び 17002 試験において RIT の減量は設定されていなかった

10001 試験及び 17002 試験のいずれかで発現率が 40%以上の有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 10001 試験及び 17002 試験のいずれかで 40%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)			
	10001 試験 59 例		17002 試験 38 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	59 (100)	56 (94.9)	38 (100)	38 (100)
血液及びリンパ系障害				
貧血	30 (50.8)	10 (16.9)	8 (21.1)	3 (7.9)
胃腸障害				
便秘	30 (50.8)	2 (3.4)	10 (26.3)	0
臨床検査				
血中 IgA 減少	24 (40.7)	1 (1.7)	6 (15.8)	0
血中 IgG 減少	26 (44.1)	1 (1.7)	10 (26.3)	0
血中 IgM 減少	25 (42.4)	1 (1.7)	12 (31.6)	0
CD4 リンパ球減少	41 (69.5)	39 (66.1)	25 (65.8)	25 (65.8)
リンパ球数減少	33 (55.9)	33 (55.9)	34 (89.5)	34 (89.5)
好中球数減少	34 (57.6)	32 (54.2)	31 (81.6)	28 (73.7)
血小板数減少	26 (44.1)	6 (10.2)	25 (65.8)	8 (21.1)
白血球数減少	37 (62.7)	33 (55.9)	31 (81.6)	25 (65.8)
白血球数増加	27 (45.8)	0	2 (5.3)	0

10001 試験において、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CMV 感染及び肺炎各 3 例 (5.1%)、便秘及び無力症各 2 例 (3.4%) であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 5 例 (8.5%)、好中球数減少 3 例 (5.1%)、血小板減少症、CMV 感染及び肺炎各 2 例 (3.4%) であった。2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 17 例 (28.8%)、血小板数減少 7 例 (11.9%)、血小板減少症 5 例 (8.5%)、好中球減少症 4 例 (6.8%) であった。2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少 15 例 (25.4%)、血小板数減少 9 例 (15.3%)、血小板減少症 6 例 (10.2%)、好中球減少症 5 例 (8.5%)、ALT 増加 3 例 (5.1%)、CMV 感染、AST 増加、GGT 増加及び白血球数減少各 2 例 (3.4%) であった。

17002 試験において、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、咽頭炎 2 例 (5.3%) であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少 7 例 (18.4%)、血小板数減少 3 例 (7.9%) であった。2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少 10 例 (26.3%)、血小板数減少 4 例 (10.5%)、好中球減少症及び発熱各 2 例 (5.3%) であった。2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少 6 例 (15.8%)、好中球数減少 5 例 (13.2%)、腎機能障害 2 例 (5.3%) であった。

10001 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 40%以上高かった有害事象は、CD4 リンパ球減少 (日本人患者：38 例 (88.4%)、外国人患者：3 例 (18.8%)、以下、同順)、リンパ球数減少 (30 例 (69.8%)、3 例 (18.8%))、貧血 (28 例 (65.1%)、2 例 (12.5%))、白血球数増加 (27 例 (62.8%)、0 例)、血中 IgG 減少 (26 例 (60.5%)、0 例)、血中 IgM 減少 (25 例 (58.1%)、0 例)、血中 IgA 減少 (24 例 (55.8%)、0 例)、CRP 増加 (23 例 (53.5%)、0 例)、好中球数増加 (22 例 (51.2%)、0 例)、血中 LDH 増加 (20 例 (46.5%)、0 例) であった。同様に、発現率が 20%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、CD4 リンパ球減少 (36 例 (83.7%)、3 例 (18.8%))、リンパ球数減少 (30 例 (69.8%)、3 例 (18.8%))、好中球数減少 (26 例 (60.5%)、6 例 (37.5%))、リンパ球減少症 (14 例 (32.6%)、0 例)、白血球減少症 (10 例 (23.3%)、0 例) であった。日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国

人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤な有害事象は、CMV 感染（3 例（7.0%）、0 例）であった。日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象、及び日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった治験薬の中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

② 本薬/PolaR 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における安全性の概略は表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要（GO29365 試験のランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験）

	例数 (%)		
	GO29365 試験ランダム化パートの DLBCL コホート		JO40762 試験
	本薬/PolaR 群 39 例	本薬/RIT 群 39 例	35 例
全有害事象	39 (100)	38 (97.4)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	33 (84.6)	29 (74.4)	31 (88.6)
死亡に至った有害事象	9 (23.1)	11 (28.2)	0
重篤な有害事象	25 (64.1)	24 (61.5)	12 (34.3)
治験薬*の投与中止に至った有害事象	13 (33.3)	6 (15.4)	7 (20.0)
治験薬*の休薬に至った有害事象	21 (53.8)	15 (38.5)	18 (51.4)
治験薬*の減量に至った有害事象	7 (17.9)	4 (10.3)	6 (17.1)

*：本薬、Pola 又は RIT のいずれか 1 剤以上

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートにおいて、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/PolaR 群で発熱性好中球減少症及び発熱各 4 例（10.3%）、肺炎 3 例（7.7%）、敗血症、血小板減少症、貧血及び出血性十二指腸潰瘍各 2 例（5.1%）、本薬/RIT 群で発熱性好中球減少症 4 例（10.3%）、肺炎 3 例（7.7%）、敗血症、好中球減少症及び多臓器機能不全症候群各 2 例（5.1%）であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PolaR 群で血小板減少症及び好中球減少症各 4 例（10.3%）、本薬/RIT 群で血小板減少症 2 例（5.1%）であった。2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬/PolaR 群で好中球減少症 10 例（25.6%）、血小板減少症 6 例（15.4%）、発熱、発熱性好中球減少症及び末梢性ニューロパチー各 2 例（5.1%）、本薬/RIT 群で好中球減少症 6 例（15.4%）、発疹 2 例（5.1%）であった。2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、本薬/PolaR 群で血小板減少症 4 例（10.3%）、末梢性ニューロパチー 2 例（5.1%）、本薬/RIT 群で好中球減少症 2 例（5.1%）であった。

JO40762 試験において、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性腎障害及び発熱性好中球減少症各 2 例（5.7%）であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 2 例（5.7%）、2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少各 3 例（8.6%）、AST 増加、好中球減少症及び発疹各 2 例（5.7%）、2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少 2 例（5.7%）であった。

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホートの本薬/PolaR 群と比較して、JO40762 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、便秘（日本人患者 13 例（37.1%）、外国人患者 7 例（17.9%）、

以下、同順)、血小板数減少(9例(25.7%)、3例(7.7%))、好中球数減少(8例(22.9%)、1例(2.6%))、白血球数減少(8例(22.9%)、1例(2.6%))、倦怠感(8例(22.9%)、0例)及び斑状丘疹状丘疹(5例(14.3%)、1例(2.6%))であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、貧血(13例(37.1%)、11例(28.2%))、白血球数減少(8例(22.9%)、1例(2.6%))、血小板数減少(7例(20.0%)、1例(2.6%))、好中球数減少(7例(20.0%)、1例(2.6%))、リンパ球数減少(3例(8.6%)、1例(2.6%))及び急性腎障害(2例(5.7%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害(2例(5.7%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少(3例(8.6%)、0例)、好中球数減少(3例(8.6%)、0例)及びAST増加(2例(5.7%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少(2例(5.7%)、0例)であった。同様に、発現率が高かった死亡に至った有害事象及び発現率が5%以上高かった治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、再発又は難治性のDLBCL患者に対する本薬/RIT投与及び本薬/PolaR投与と、既承認の効能・効果との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

17002試験、JO40762試験、再発又は難治性の低悪性度B-NHL及びMCL患者を対象とした国内第II相試験(07002試験)、未治療の低悪性度B-NHL及びMCL患者を対象とした国内第II相試験(11002試験)並びにCLL患者を対象とした国内第II相試験(12003試験)における安全性の概要は表10のとおりであった。

表10 17002試験、JO40762試験、07002試験、11002試験及び12003試験における安全性の概要

	例数 (%)				
	17002試験*2	JO40762試験*3	07002試験*4	11002試験*2	12003試験*4
	38例	35例	69例	69例	10例
全有害事象	38(100)	35(100)	69(100)	69(100)	10(100)
Grade3以上の有害事象	38(100)	31(88.6)	69(100)	69(100)	10(100)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	13(34.2)	12(34.3)	11(15.9)	9(13.0)	3(30.0)
治験薬の投与中止*1に至った有害事象	17(44.7)	7(20.0)	20(29.0)	0	1(10.0)
治験薬の休薬*1に至った有害事象	21(55.3)	18(51.4)	25(36.2)	9(13.0)	4(40.0)
治験薬の減量*1に至った有害事象	16(42.1)	6(17.1)	12(17.4)	8(11.6)	5(50.0)

*1: いずれかの治験薬1剤以上、*2: 本薬/RIT投与、*3: 本薬/PolaR投与、*4: 本薬単独投与

07002試験、11002試験及び12003試験と比較して17002試験で、いずれの試験でも発現率が10%以上高かった有害事象は、高カリウム血症(17002試験: 6例(15.8%)、07002試験: 0例、11002試験: 4例(5.8%)、12003試験: 0例、以下、同順)、腎機能障害(5例(13.2%)、0例、0例、0例)及び低カリウム血症(4例(10.5%)、0例、0例、0例)であった。同様に、発現率が高く2例以上に認められた重篤な有害事象は、咽頭炎(2例(5.3%)、0例、0例、0例)であった。同様に、発現率が2%以上高く2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少(3例(7.9%)、2例(2.9%)、0例、0例)であった。同様に、発現率が高く2例以上に認められた死亡に至った有害事象、並びにいずれの試験でも発現率が10%以上高かったGrade3以上の有害事象及び治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

07002試験、11002試験及び12003試験と比較してJO40762試験で、いずれの試験でも発現率が10%以上高かった有害事象は、貧血(JO40762試験: 16例(45.7%)、07002試験: 2例(2.9%)、11002試験:

験：24例（34.8%）、12003試験：1例（10.0%）、以下、同順）、好中球減少症（12例（34.3%）、0例、0例、0例）、血小板減少症（9例（25.7%）、0例、0例、0例）、低カリウム血症（6例（17.1%）、0例、0例、0例）及び末梢性感覚ニューロパチー（4例（11.4%）、0例、1例（1.4%）、0例）であった。同様に、発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血（13例（37.1%）、0例、3例（4.3%）、0例）、好中球減少症（11例（31.4%）、0例、0例、0例）及び血小板減少症（7例（20.0%）、0例、0例、0例）であった。同様に、発現率が高く2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（2例（5.7%）、1例（1.4%）、3例（4.3%）、0例）及び急性腎障害（2例（5.7%）、0例、0例、0例）であった。同様に、発現率が高く2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症（2例（5.7%）、0例、0例、0例）であった。同様に、発現率が高く2例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、AST増加（2例（5.7%）、1例（1.4%）、0例、0例）、発疹（2例（5.7%）、0例、1例（1.4%）、0例）及び好中球減少症（2例（5.7%）、0例、0例、0例）であった。同様に、発現率が高い死亡に至った有害事象、及びいずれの試験でも発現率が高く2例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/RIT投与について、17002試験及び10001試験において発現率が高かった有害事象は、本薬/RIT投与時に発現する事象として注意が必要である。

本薬/PolaR投与について、GO29365試験の第II相ランダム化パートのDLBCLコホートにおいて、本薬/PolaR群で発現率が高かった有害事象については、本薬/PolaR投与時に発現する事象として注意が必要である。

また、本薬/RIT投与及び本薬/PolaR投与の安全性の国内外差について、臨床試験で検討された症例数が限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

再発又は難治性のDLBCL患者と、既承認の効能・効果の患者における本薬の安全性について、本薬の用法・用量、併用薬の有無等が異なること等から評価には限界があるものの、07002試験、11002試験及び12003試験と比較して17002試験又はJO40762試験で発現率が高かった有害事象については、再発又は難治性のDLBCL患者に対する本薬投与時に発現する事象として注意が必要である。

しかしながら、上記の事象の多くは本薬又はRITで既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、再発又は難治性のDLBCL患者に対しても、本薬投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施について慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

< 効能・効果に関連する注意 >

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

17002 試験では、試験計画当時の診療ガイドラインにおける再発又は難治性の DLBCL に対する治療選択肢に関する記載等を考慮し、他に治療選択肢のない再発又は難治性の DLBCL 患者¹²⁾が対象とされ、当該患者に対する本薬/RIT 投与の臨床的有用性が認められた (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

また、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験では、試験計画当時、ASCT の適応となる再発又は難治性の DLBCL 患者に対しては、救済化学療法により奏効が得られた場合は ASCT が標準的な治療として推奨されていたこと (NCCN ガイドライン (v.1.2014) 等) を考慮し、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者が対象とされ、当該患者に対する本薬/PolaR 投与の臨床的有用性が認められた (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

以上の結果に加えて、現時点での診療ガイドラインにおける本薬に関する記載 (7.R.2 参照) 等を考慮すると、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の推奨投与対象は、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者であり、ASCT の適応となる患者に対する投与は推奨されないと考える。

したがって、添付文書の臨床成績の項に、各臨床試験で対象とされた患者の背景等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施について慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、下記の点等も考慮すると、添付文書の臨床成績の項に 17002 試験、GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する注意を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することが適切であると判断した。

- ASCT の適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、効能・効果において対象患者を厳密に定義することは困難であること。
- 本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること。

< 効能・効果に関連する注意 >

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

再発又は難治性の DLBCL に係る本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

<用法・用量>

リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の用量調節について。
- Pola の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する薬剤の添付文書を熟読すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項における Pola との併用時の注意喚起については設定不要であり、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m² (体表面積) を、リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)と併用する場合は、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m² (体表面積) を、1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000 /mm ³ 以上及び血小板数 75,000 /mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	<RIT 併用の場合> <ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 <RIT 及び Pola 併用の場合> <ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：70 mg/m² に減量 前サイクル投与量 70 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	<RIT 併用の場合> 好中球数 500 /mm ³ 未満、好中球数 1,000 /mm ³ 未満が 2 週間以上持続する、又は血小板数 75,000 /mm ³ 未満 <RIT 及び Pola 併用の場合> 好中球数 500 /mm ³ 未満又は血小板数 25,000 /mm ³ 未満

- 本薬による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2*以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3*以上の非血液毒性

*：NCI-CTCAE version 4.0

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、①本薬/RIT 投与及び②本薬/PolaR 投与の用法・用量について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/RIT 投与における本薬の用法・用量について

治療歴を有する中高悪性度 B-NHL を対象に、本薬/RIT 投与の安全性等を検討することを目的とした国内第 I 相試験（08002 試験）において、（i）本薬 90 及び 120 mg/m² はいずれも忍容可能であったこと、並びに（ii）本薬 90 mg/m² 投与群と比較して本薬 120 mg/m² 投与群で奏効率が高かった²⁷⁾ ことから、17002 試験での本薬の用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、RIT⁴⁾ との併用で、本薬 120 mg/m² を各サイクルの第 2 及び 3 日目に静脈内投与する（最大 6 サイクル）と設定した。当該設定で実施された 17002 試験において、本薬/RIT 投与の臨床的有効性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の設定に基づき、本薬/RIT 投与における本薬の申請用法・用量を設定した。

²⁷⁾ 本薬 90 及び 120 mg/m² 投与群の奏効率は、それぞれ 50.0%（1/2 例）及び 80.0%（4/5 例）であった。

② 本薬/PolaR 投与における本薬の用法・用量について

GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を考慮して、1 サイクルを 21 日間として、PolaR⁵⁾ との併用で、本薬 90 mg/m² を第 1 サイクルは第 2 及び第 3 日目、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 2 日目に静脈内投与する（最大 6 サイクル）と設定した。

- GO29365 試験の計画当時の NCCN ガイドライン (v.1.2014) で引用されている、ASCT の適応とならない再発又は難治性の DLBCL 患者に対して本薬/RIT 投与を行った際の臨床試験 (J Clin Oncol 2013; 31: 2103-9 等) では、本薬の 1 回投与量は 120 mg/m² とされたものの、投与開始早期に本薬の減量又は投与延期が行われていたこと²⁸⁾ 等から、忍容性の観点から、PolaR と併用する際の本薬の用量は 90 mg/m² とすることが適切と考えたこと。
- GO29365 試験の計画当時、DLBCL を含む再発又は難治性の中高悪性度 B-NHL に対して本薬/RIT 投与を実施する際には、1 サイクルを 21 日間として、本薬 90 mg/m² を第 1 及び第 2 日目に静脈内投与する用法・用量も推奨されていたこと (Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010; 10: 21-7)。
- 再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした GO29365 試験の第 I b 相パートにおいて、PolaR との併用で、本薬 90 mg/m² は忍容可能であったこと。

当該設定で実施された上記 2 つの臨床試験において、本薬/PolaR 投与の臨床的有効性が認められた (7.R.2.2.3 参照) ことから、当該試験の設定に基づき、本薬/PolaR 投与における本薬の申請用法・用量を設定した。

上記①及び②の検討結果に加えて、本薬/RIT 投与時と本薬/PolaR 投与時との間で本薬の用量が異なっていることも考慮し、本薬の用法・用量については、併用する抗悪性腫瘍剤の種類別に記載した。なお、本薬と併用する Pola 及び RIT の用法・用量については、添付文書の臨床成績の項に臨床試験における Pola の用法・用量等を記載し、用法・用量に関連する注意の項において、Pola の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行う旨を注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである

①17002 試験、並びに②GO29365 試験の第Ⅱ相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験に基づき、①本薬/RIT 投与及び②本薬/PolaR 投与における本薬の用法・用量を設定することについて、申請者の説明を概ね了承した。ただし、いずれの試験においても、本薬の投与期間は最大 6 サイクルまでとされており、6 サイクルを超えて本薬を投与した際の有効性及び安全性が不明であること等を考慮すると、本薬の投与サイクルの上限を用法・用量で明確にする必要があると判断した。また、用法・用量に関連する注意の項に設定された、Pola との併用に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行う旨の注意喚起については、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると設定する必要性は低いと判断した。

²⁸⁾ 最大 6 サイクル投与のうち、第 2 サイクルで 35%、第 3 サイクルで 41% の患者で、有害事象等により本薬の減量又は投与延期が行われた。

以上の点に加えて、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与は、いずれも本薬の 1 サイクルあたりの投与日数及び投与間隔等が同一であることを考慮し、本薬の用法・用量を下記のように整備し設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）と併用する場合は、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を、1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.5.2 本薬の用量調節基準について

申請者は、①本薬/RIT 投与時及び②本薬/PolaR 投与時における本薬の用量調節基準について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬/RIT 投与時の本薬の用量調節基準について

17002 試験では、次サイクルの開始基準及び減量又は中止基準を表 11 のように設定して実施し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、当該設定に準じた本薬の用量調節基準を用法・用量に関連する注意の項に設定した。

なお、17002 試験では、中高悪性度 B-NHL 患者に対して本薬 120 mg/m² を投与した海外臨床試験（Ann Oncol 2002; 13: 1285-9）における血液毒性の発現状況を考慮して、既承認の効能・効果に対する用量調節基準に加えて、Grade 3 以上で 2 週間以上の投与延期を伴う好中球数減少が認められた場合に、本薬を減量する旨が規定されたものの、17002 試験では当該基準により本薬が減量された患者は少なかった²⁹⁾ ことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該基準を設定しなかった。

表 11 17002 試験における本薬の次サイクルの開始基準、並びに本薬の減量及び中止基準

次サイクルの開始基準		減量及び中止基準		
好中球数	1,000 /mm ³ 以上	血液毒性（リンパ球数を除く）	Grade 4	120 mg/m ² （レベル 1）から投与を開始し、減量基準に該当した場合は、レベル 2 へ減量。レベル 2 で投与中に減量基準に該当した場合は、レベル 3 へ減量。レベル 3 で投与中に減量基準に該当した場合は投与を中止。 レベル 1：120 mg/m ² レベル 2：90 mg/m ² レベル 3：60 mg/m ²
血小板数	75,000 /mm ³ 以上			
AST	各施設の基準値の 5 倍以下	血小板数減少	Grade 2 以上	
ALT	各施設の基準値の 5 倍以下	好中球数減少	Grade 3 以上で 2 週間以上の投与延期を伴う	
総ビリルビン	2.0 mg/dL 未満			
血清クレアチニン	2.0 mg/dL 未満			
その他	Grade 3 以上の有害事象が持続していない（ただし、Grade 3 の白血球数減少、リンパ球数減少、CD4 リンパ球数減少、電解質異常及び高血糖は除く）	非血液毒性	Grade 3 以上	

② 本薬/PolaR 投与時の本薬の用量調節基準について

GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験では、治験薬の種類（本薬、Pola 及び RIT）にかかわらず、infusion reaction、好中球減少症、血小板減少症、末梢性ニューロパチー、肝機能障害、TLS、その他の非血液毒性（ただし、脱毛症、悪心及び嘔吐は除く）、B 型肝炎ウ

²⁹⁾ 17002 試験において 2 週間の投与延期を伴う Grade 3 以上の好中球減少症に該当して減量された患者は 2 例であった。

イルスの再活性化が認められた際の治験薬の休薬・中止基準が設定されていた。また、下記に該当する場合には、本薬を減量する旨が設定されていた。

- Grade 3 又は 4 の好中球減少：次サイクルの第 8 日目以降に好中球数が $1,000 /\text{mm}^3$ 超に回復した場合は、本薬の用量を $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量して投与を再開する。既に $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量している場合は $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量する。 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量したにもかかわらず持続する場合は投与を中止する。
- Grade 3 又は 4 の血小板減少：次サイクルの第 8 日目以降に血小板数が $75,000 /\text{mm}^3$ 超に回復した場合は、本薬の用量を $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量して投与を再開する。既に $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量している場合は $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量する。 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ に減量したにもかかわらず持続する場合には投与を中止する。
- Grade 3 又は 4 の非血液毒性：Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬し、回復した場合は、休薬前の用量、又は治験責任医師の判断で減量して投与を再開する。

上記の基準に従うことにより、本薬/PolaR 投与は忍容可能であったことから、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、上記の臨床試験で設定された本薬の用量調節基準の内容に加えて、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/RIT 投与時の本薬の用量調節基準について、17002 試験では、Grade 3 以上で 2 週間以上の投与延期を伴う好中球減少症が認められ、本薬が減量された患者が認められたこと等を考慮すると、Grade 3 以上で 2 週間以上の投与延期を伴う好中球数減少が認められた場合に本薬を減量する旨についても添付文書で注意喚起することが適切である。

また、本薬/PolaR 投与時の本薬の用量調節基準について、GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験において、本薬に係る休薬・減量・中止基準が設定されていたこと等を考慮すると、本薬の添付文書で当該基準を注意喚起することが適切である。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、下記のように用量調節基準を設定することが適切であると判断した。なお、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、併用薬の添付文書を熟読する旨の注意喚起については、一般的な内容であることから設定不要であり、臨床試験において本薬と併用された薬剤の休薬・減量・中止基準については、資材等により臨床現場に情報提供することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000 /mm ³ 以上及び血小板数 75,000 /mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	<RIT 併用の場合> ・ 前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合：90 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：60 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 <RIT 及び Pola 併用の場合> ・ 前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：70 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 70 mg/m ² の場合：50 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 50 mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	<RIT 併用の場合> 好中球数 500 /mm ³ 未満、好中球数 1,000 /mm ³ 未満が 2 週間以上持続する、又は血小板数 75,000 /mm ³ 未満 <RIT 及び Pola 併用の場合> 好中球数 500 /mm ³ 未満又は血小板数 25,000 /mm ³ 未満

- 本薬による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2*以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	・ 前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合：90 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：60 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3*以上の非血液毒性

*：NCI-CTCAE version 4.0

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ①本薬/RIT 投与時及び②本薬/PolaR 投与時の安全性プロファイルについて、既承認の効能・効果（低悪性度 B-NHL、MCL 及び CLL）と①17002 試験、並びに②GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験との間で、明確な差異は認められていないこと（7.R.3 参照）。
- 10001 試験並びに GO29365 試験の第 II 相ランダム化パートの DLBCL コホート及び JO40762 試験の結果から、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与時の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと（7.R.3 参照）。

- 本薬について、再発又は難治性の低悪性度 B-NHL 及び MCL 患者を対象とした製造販売後調査（安全性解析対象症例数：583 例）の結果が得られており、当該調査結果等からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与時の安全性に関する新たな懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（JO40762 試験）

有害事象は35/35例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は33/35例(94.3%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表12のとおりであった。

表 12 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	35 (100)	31 (88.6)
胃腸障害		
便秘	13 (37.1)	0
悪心	12 (34.3)	0
下痢	9 (25.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	12 (34.3)	0
倦怠感	8 (22.9)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	16 (45.7)	13 (37.1)
好中球減少症	12 (34.3)	11 (31.4)
血小板減少症	9 (25.7)	7 (20.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	8 (22.9)	1 (2.9)
臨床検査		
血小板数減少	9 (25.7)	7 (20.0)
好中球数減少	8 (22.9)	7 (20.0)
白血球数減少	8 (22.9)	8 (22.9)

重篤な有害事象は 12/35 例（34.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、急性腎障害及び発熱性好中球減少症各 2 例（5.7%）、CRP 増加、クレブシエラ菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症、サルモネラ性菌血症、血中 LDH 増加、食欲減退、虫垂炎、敗血症性ショック、白血球数減少、疲労及び薬物過敏症各 1 例（2.9%）であった。このうち、CRP 増加、クレブシエラ菌性肺炎、クレブシエラ性敗血症、サルモネラ性菌血症、血中 LDH 増加、食欲減退、虫垂炎、敗血症性ショック、疲労及び薬物過敏症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/35 例（20.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 2 例（5.7%）、GGT 増加、血小板減少症、血小板数減少、疲労、末

梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び薬物過敏症各1例（2.9%）であった。このうち、好中球減少症2例、GGT増加、血小板減少症、血小板数減少、疲労、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び薬物過敏症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（17002試験）

有害事象は38/38例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は37/38例（97.4%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表13のとおりであった。

表13 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)	
	38例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	38 (100)	38 (100)
血液及びリンパ系障害		
貧血	8 (21.1)	3 (7.9)
胃腸障害		
便秘	10 (26.3)	0
悪心	10 (26.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	9 (23.7)	0
発熱	12 (31.6)	1 (2.6)
傷害、中毒及び処置合併症		
注入に伴う反応	13 (34.2)	0
臨床検査		
AST増加	9 (23.7)	0
血中IgG減少	10 (26.3)	0
血中IgM減少	12 (31.6)	0
CD4リンパ球減少	25 (65.8)	25 (65.8)
リンパ球数減少	34 (89.5)	34 (89.5)
好中球数減少	31 (81.6)	28 (73.7)
血小板数減少	25 (65.8)	8 (21.1)
白血球数減少	31 (81.6)	25 (65.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	9 (23.7)	2 (5.3)

重篤な有害事象は13/38例（34.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、咽頭炎2例（5.3%）、発熱性好中球減少症、心筋炎、ストレス心筋症、胃穿孔、腸管穿孔、胃閉塞、肝障害、肺炎、CMV性腸炎、好中球数減少、血小板数減少、脱水、第6脳神経麻痺及び上気道の炎症各1例（2.6%）であった。このうち、咽頭炎2例、胃閉塞、心筋炎、肺炎、発熱性好中球減少症、CMV性腸炎、血小板数減少、第6脳神経麻痺、上気道の炎症及び好中球数減少各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は17/38例（44.7%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、好中球数減少7例（18.4%）、血小板数減少3例（7.9%）、心不全、ストレス心筋症、悪心、発熱、肝障害、肺炎、CMV性腸炎、骨盤内感染及び白血球数減少各1例（2.6%）であった。このうち、好中球数減少7例、血小板数減少3例、心不全、悪心、発熱、肺炎、CMV性腸炎及び白血球数減少各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 国際共同第Ⅱ相試験（10001試験）

有害事象は59/59例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は58/59例（98.3%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は表14のとおりであった。

表 14 20%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)	
	59 例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	59 (100)	56 (94.9)
血液及びリンパ系障害		
貧血	30 (50.8)	10 (16.9)
白血球減少症	12 (20.3)	10 (16.9)
リンパ球減少症	14 (23.7)	14 (23.7)
好中球減少症	19 (32.2)	14 (23.7)
血小板減少症	16 (27.1)	8 (13.6)
胃腸障害		
便秘	30 (50.8)	2 (3.4)
悪心	20 (33.9)	0
口内炎	12 (20.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	13 (22.0)	0
倦怠感	14 (23.7)	0
発熱	15 (25.4)	1 (1.7)
臨床検査		
ALT 増加	19 (32.2)	5 (8.5)
AST 増加	22 (37.3)	2 (3.4)
血中 IgA 減少	24 (40.7)	1 (1.7)
血中 IgG 減少	26 (44.1)	1 (1.7)
血中 IgM 減少	25 (42.4)	1 (1.7)
血中 LDH 増加	20 (33.9)	0
CRP 増加	23 (39.0)	0
CD4 リンパ球減少	41 (69.5)	39 (66.1)
GGT 増加	16 (27.1)	4 (6.8)
リンパ球数減少	33 (55.9)	33 (55.9)
好中球数減少	34 (57.6)	32 (54.2)
好中球数増加	22 (37.3)	0
血小板数減少	26 (44.1)	6 (10.2)
総タンパク減少	16 (27.1)	0
白血球数減少	37 (62.7)	33 (55.9)
白血球数増加	27 (45.8)	0
代謝及び栄養障害		
低アルブミン血症	13 (22.0)	0
食欲減退	20 (33.9)	4 (6.8)
精神障害		
不眠症	14 (23.7)	0

重篤な有害事象は14/59例 (23.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、CMV感染及び肺炎各3例 (5.1%)、便秘及び無力症各2例 (3.4%)、好中球減少症、血小板減少症、下痢、死亡、粘膜の炎症、感染、CMV性肺炎、胃腺癌、尿閉、咳嗽、呼吸困難、呼吸不全及び出血性ショック各1例 (1.7%) であった。このうち、CMV感染及び肺炎各3例、便秘及び無力症各2例、好中球減少症、血小板減少症、下痢、粘膜の炎症、感染、CMV性肺炎、胃腺癌、尿閉、咳嗽及び呼吸不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は21/59例 (35.6%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、血小板数減少5例 (8.5%)、好中球数減少3例 (5.1%)、血小板減少症、CMV感染及び肺炎各2例 (3.4%)、貧血、好中球減少症、死亡、带状疱疹、感染、CD4リンパ球減少、体重減少、四肢痛、胃腺癌、大うつ病、呼吸不全及び出血性ショック各1例 (1.7%) であった。このうち、血小板数減少5例、好中球数減少

3例、血小板減少症、CMV感染及び肺炎各2例、貧血、好中球減少症、帯状疱疹、感染、CD4リンパ球減少、四肢痛、胃腺癌及び呼吸不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第I b/II相試験 (GO29365 試験)

7.2.4.1 第I b相パート

有害事象は24/24例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は23/24例(95.8%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、悪心14例(58.3%)、下痢及び疲労各13例(54.2%)、食欲減退及び便秘各10例(41.7%)、嘔吐9例(37.5%)であった。

重篤な有害事象は15/24例(62.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎3例(12.5%)、発熱性好中球減少症及び敗血症各2例(8.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は5/24例(20.8%)に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症2例(8.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.2 第II相ランダム化パート

7.2.4.2.1 DLBCL コホート

有害事象は、本薬/PolaR 群 39/39 例(100%)、本薬/RIT 群 38/39 例(97.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/PolaR 群 36/39 例(92.3%)、本薬/RIT 群 33/39 例(84.6%)に認められた。各群で発現率が20%以上の有害事象は、本薬/PolaR 群で好中球減少症及び貧血各21例(53.8%)、血小板減少症19例(48.7%)、下痢15例(38.5%)、疲労14例(35.9%)、発熱13例(33.3%)、悪心12例(30.8%)、食欲減退10例(25.6%)、末梢性ニューロパチー9例(23.1%)、本薬/RIT 群で悪心16例(41.0%)、好中球減少症15例(38.5%)、疲労14例(35.9%)、下痢及び血小板減少症各11例(28.2%)、貧血10例(25.6%)、発熱9例(23.1%)、便秘、咳嗽及び食欲減退各8例(20.5%)であった。

重篤な有害事象は、本薬/PolaR 群25/39例(64.1%)、本薬/RIT 群24/39例(61.5%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/PolaR 群で発熱性好中球減少症及び発熱各4例(10.3%)、肺炎3例(7.7%)、敗血症、血小板減少症、貧血及び出血性十二指腸潰瘍各2例(5.1%)、本薬/RIT 群で発熱性好中球減少症4例(10.3%)、肺炎3例(7.7%)、敗血症、好中球減少症及び多臓器機能不全症候群各2例(5.1%)であった。このうち、本薬/PolaR 群の発熱性好中球減少症3例、肺炎及び発熱各2例、血小板減少症1例、本薬/RIT 群の発熱性好中球減少症及び好中球減少症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PolaR 群13/39例(33.3%)、本薬/RIT 群6/39例(15.4%)に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PolaR 群で血小板減少症及び好中球減少症各4例(10.3%)、本薬/RIT 群で血小板減少症2例(5.1%)であった。このうち、本薬/PolaR 群の血小板減少症及び好中球減少症各4例、本薬/RIT 群の血小板減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.2.2 FL コホート

有害事象は、本薬/PolaR 群38/38例(100%)、本薬/RIT 群41/41例(100%)に認められ、治験薬との因

果関係が否定できない有害事象は、本薬/PolaR 群35/38例 (92.1%)、本薬/RIT 群38/41例 (92.7%) に認められた。各群で発現率が20%以上の有害事象は、本薬/PolaR 群で悪心22例 (57.9%)、好中球減少症17例 (44.7%)、下痢及び疲労各16例 (42.1%)、便秘及び食欲減退各10例 (26.3%)、発熱9例 (23.7%)、無力症及び頭痛各8例 (21.1%)、本薬/RIT 群で悪心及び疲労各13例 (31.7%)、好中球減少症11例 (26.8%)、下痢9例 (22.0%) であった。

重篤な有害事象は、本薬/PolaR 群24/38例 (63.2%)、本薬/RIT 群10/41例 (24.4%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/PolaR 群で発熱性好中球減少症及び肺炎各6例 (15.8%)、下痢3例 (7.9%)、発熱及び好中球減少症各2例 (5.3%)、本薬/RIT 群で尿路感染2例 (4.9%) であった。このうち、本薬/PolaR 群の発熱性好中球減少症5例、肺炎及び下痢各3例、好中球減少症2例、発熱1例、本薬/RIT 群の尿路感染1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PolaR 群9/38例 (23.7%)、本薬/RIT 群5/41例 (12.2%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/PolaR 群で好中球減少症2例 (5.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4.3 第Ⅱ相拡大パート

7.2.4.3.1 DLBCL 患者

有害事象は 20/20 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/20 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 12 例 (60.0%)、下痢及び悪心各 11 例 (55.0%)、便秘及び発熱各 9 例 (45.0%)、嘔吐及び食欲減退各 8 例 (40.0%)、血小板減少症 7 例 (35.0%)、好中球減少症及び呼吸困難各 6 例 (30.0%)、悪寒、貧血及び低カリウム血症各 5 例 (25.0%)、低血圧 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は13/20例 (65.0%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱及び発熱性好中球減少症各2例 (10.0%) であった。このうち、発熱性好中球減少症2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は4/20例 (20.0%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4.3.2 FL 患者

有害事象は 20/20 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/20 例 (100%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 13 例 (65.0%)、悪心 11 例 (55.0%)、下痢 10 例 (50.0%)、嘔吐 8 例 (40.0%)、便秘及び呼吸困難各 7 例 (35.0%)、好中球減少症、頭痛及び食欲減退各 6 例 (30.0%)、上気道感染及び末梢性ニューロパチー各 5 例 (25.0%)、血小板減少症、貧血及び低マグネシウム血症各 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は8/20例 (40.0%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症2例 (10.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は5/20例 (25.0%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4.4 第Ⅱ相新剤型コホート

有害事象は 42/42 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 41/42 例 (97.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、悪心 18 例 (42.9%)、下痢及び好中球減少症各 14 例 (33.3%)、発熱 13 例 (31.0%)、食欲減退 12 例 (28.6%)、便秘及び嘔吐各 10 例 (23.8%)、貧血 9 例 (21.4%) であった。

重篤な有害事象は 26/42 例 (61.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 7 例 (16.7%)、敗血症 4 例 (9.5%)、発熱 3 例 (7.1%)、下痢、気道感染、腫瘍崩壊症候群、脱水、低血圧、尿路感染、背部痛、肺炎及び嘔吐各 2 例 (4.8%) であった。このうち、敗血症 4 例、発熱性好中球減少症及び発熱各 3 例、腫瘍崩壊症候群、肺炎及び嘔吐各 2 例、下痢、脱水及び尿路感染各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/42 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 3 例 (7.1%)、敗血症及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例 (4.8%) であった。このうち、血小板減少症、敗血症及び末梢性感覚ニューロパチー各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の DLBCL に対する本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえるといずれも安全性は許容可能と考える。本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与は、いずれも再発又は難治性の DLBCL に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月2日

申請品目

[販売名] トレアキシ点滴静注用 25 mg、同点滴静注用 100 mg
[一般名] ベンダムスチン塩酸塩
[申請者] シンバイオ製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年5月14日、令和2年7月13日³⁰⁾

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のDLBCL患者を対象とした3つの臨床試験(17002試験、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホート及びJO40762試験)の成績に加えて、診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を考慮すると、再発又は難治性のDLBCL患者に対する本薬/RIT投与及び本薬/PolaR投与の一定の有効性は期待でき、両投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性のDLBCL患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象(骨髄抑制、感染症、ILD、TLS、重篤な皮膚症状、ショック・アナフィラキシー及び二次性悪性腫瘍)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/RIT投与及び本薬/PolaR投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

³⁰⁾ 25 mg 製剤及び100 mg 製剤について、再発又は難治性のDLBCLに対する①本薬/RIT投与及び②本薬/PolaR投与を追加する一変申請が、それぞれ①令和2年5月14日及び②令和2年7月13日に行われた。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、17002試験、GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートのDLBCLコホート及びJO40762試験で対象とされた患者の背景等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果に関連する注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、ベンダムスチン塩酸塩として120 mg/m²(体表面積)を、リツキシマブ(遺伝子組換え)及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)と併用する場合は、ベンダムスチン塩酸塩として90 mg/m²(体表面積)を、1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19日間休薬する。これを1サイクルとして、最大6サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000 /mm ³ 以上及び血小板数 75,000 /mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 <RIT 併用の場合> ・ 前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合：90 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：60 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。 <RIT 及び Pola 併用の場合> ・ 前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：70 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 70 mg/m ² の場合：50 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 50 mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	<RIT 併用の場合> 好中球数 500 /mm ³ 未満、好中球数 1,000 /mm ³ 未満が 2 週間以上持続する、又は血小板数 75,000 /mm ³ 未満 <RIT 及び Pola 併用の場合> 好中球数 500 /mm ³ 未満又は血小板数 25,000 /mm ³ 未満

- 本薬による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2*以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。 ・ 前サイクル投与量 120 mg/m ² の場合：90 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 90 mg/m ² の場合：60 mg/m ² に減量 ・ 前サイクル投与量 60 mg/m ² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3*以上の非血液毒性

*：NCI-CTCAE version 4.0

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の場合で本薬の投与量が異なること等から、より明確な記載となるよう、用法・用量については併用薬ごとに分けて記載することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論等を踏まえ、本薬の用法・用量については、下記のように整備し設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の DLBCL 患者に対する本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬/RIT 投与及び本薬/PolaR 投与の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫

瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部追加、取消線部削除)

~~1. ○低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫~~

○再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

~~2. ○慢性リンパ性白血病~~

~~3. ○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置~~

[用法・用量] (下線部追加、取消線部削除)

~~1. ≤低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫>~~

~~(1) ○抗 CD20 抗体併用の場合~~

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

~~(2) ○単独投与の場合 (再発又は難治性の場合に限る)~~

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

~~2. ≤マントル細胞リンパ腫>~~

~~(1) ○未治療の場合~~

リツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

~~(2) ○再発又は難治性の場合~~

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫>

○リツキシマブ (遺伝子組換え) 併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 120 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

○リツキシマブ (遺伝子組換え) 及びポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え) 併用の場合

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 90 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、19 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、最大 6 サイクル投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として 100 mg/m²（体表面積）を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。投与を 2 日間連日行い、26 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

<未治療の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病>

1. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

<再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫>

2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

<効能共通>

1. 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数75,000/mm ³ 以上
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	好中球数 500/mm ³ 未満 又は 血小板数25,000/mm ³ 未満
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 100 mg/m² の場合：75 mg/m² に減量 前サイクル投与量 75 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合	再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合	好中球数 500 /mm ³ 未満、 好中球数 1,000 /mm ³ 未満が 2 週間以上持続する、 又は 血小板数 75,000 /mm ³ 未満
<リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合>	<リツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合>	
<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。		
<リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合>	<リツキシマブ（遺伝子組換え）及びポラツズマブ ベドチン（遺伝子組換え）併用の場合>	好中球数 500 /mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000 /mm ³ 未満
<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：70 mg/m² に減量 前サイクル投与量 70 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。		

2. 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 ^{注1} 以下の非血液毒性 総ビリルビン：2.0 mg/dL 未満 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 未満
減量 又は 中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	Grade 3 ^{注1} 以上の非血液毒性
	低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、及びマントル細胞リンパ腫及び再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 120 mg/m² の場合：90 mg/m² に減量 前サイクル投与量 90 mg/m² の場合：60 mg/m² に減量 前サイクル投与量 60 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	
	慢性リンパ性白血病の場合	
	<ul style="list-style-type: none"> 前サイクル投与量 100 mg/m² の場合：75 mg/m² に減量 前サイクル投与量 75 mg/m² の場合：50 mg/m² に減量 前サイクル投与量 50 mg/m² の場合：投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注1：NCI-CTCAE Version 4.0

<低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫及び未治療のマントル細胞リンパ腫>

3. 抗 CD20 抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分

に理解した上で行うこと。

<再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病>

4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-NHL	B-cell non-Hodgkin lymphoma	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CI	confidence interval	信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ球性白血病
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NE	not evaluable	評価不可
NE	not estimated	推定不能
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
OBI	obinutuzumab	オビヌツズマブ (遺伝子組換え)
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
Pola	polatuzumab vedotin	ポラツズマブ ベドチン (遺伝子組換え)
PolaO		Pola と OBI の併用
PolaR		Pola と RIT の併用
PR	partial response	部分奏効
PRA	primary response assessment	

略語	英語	日本語
PT	preferred term	基本語
RIT	rituximab	リツキシマブ（遺伝子組換え）
Revised RC	Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma	改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
07002 試験		2007002 試験
08002 試験		2008002 試験
10001 試験		2010001 試験
11002 試験		2011002 試験
12003 試験		2012003 試験
17002 試験		2017002 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		ベンダムスチン塩酸塩
本薬/PolaO		本薬と PolaO との併用
本薬/PolaR		本薬と PolaR との併用
本薬/RIT		本薬と RIT との併用